



⑮ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift

⑩ DE 197 21 290 A 1

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:

C 07 K 5/078

C 07 D 285/12  
// C 07 D 521/00,  
207/16, 217/26,  
233/32, 209/42,  
495/10, 209/52

⑳ Aktenzeichen: 197 21 290.5

㉔ Anmeldetag: 21. 5. 97

㉕ Offenlegungstag: 11. 12. 97

DE 197 21 290 A 1

③① Unionspriorität:

9600169 22.05.96 SL

⑦① Anmelder:

KRKA tovarna zdravil, d.d., Novo Mesto, SI

⑦④ Vertreter:

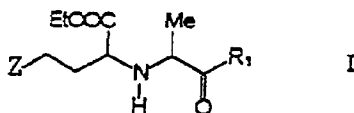
Müller-Boré & Partner, 81671 München

⑦② Erfinder:

Palomo Coll, Alberto, Barcelona, ES; Serra Mortes,  
Sonia, Barcelona, ES

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung

⑤⑦ Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung der Formel I



und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, worin Z und R<sub>1</sub> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Es wird so ausgeführt, daß (S,S) -N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin mit einem Silylierungsreagens, das die Trimethylsilylschutzgruppe einführt, in einem organischen wasserfreien Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, silyliert wird, die erhaltene Verbindung mit Mitteln zur Herstellung von Säurechloriden bei einer Temperatur zwischen -10 und -50°C aktiviert wird, dann mit Aminoderivaten R<sub>1</sub>H umgesetzt wird, die Trimethylsilylgruppe und gegebenenfalls die restlichen anwesenden Schutzgruppen beseitigt werden und die erhaltenen Verbindungen der Formel I auf eine übliche Weise zu deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen überführt werden.

DE 197 21 290 A 1

## Beschreibung

## Technisches Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung gehört zum Gebiet der organischen chemischen Synthese und betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung.

## Technisches Problem

Es bestand ein Bedarf an einem einfachen, wirksamen, wirtschaftlichen und gewerblich anwendbaren Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung.

## Stand der Technik

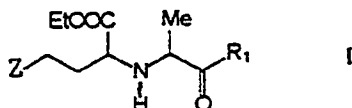
Aus der Literatur sind viele Synthesen von ACE-Hemmstoffen bekannt. Für ACE-Hemmstoffe, die als Gerüststoff (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin (Formel II im weiteren) aufweisen, werden in der Praxis am häufigsten zwei Verfahren verwendet, und zwar ein Verfahren der reduktiven Aminierung (EP 12401) oder Aktivierung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin (US 4716235, US 5359086).

Bei bisher bekannten Verfahren läuft die Aktivierung mit Thionylchlorid schwierig und mit niedrigen Ausbeuten (US 4 760 162) ab.

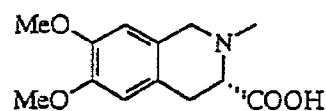
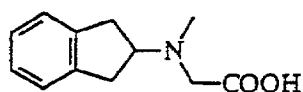
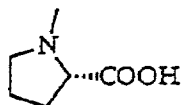
In EP 84164 wird ein Verfahren unter Verwendung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin beschrieben, worin eine Isolation mittels Kolonnenchromatographie und eine Abspaltung der Schutzgruppe mit katalytischer Hydrogenierung nötig sind.

## Die erfindungsgemäße Lösung

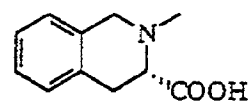
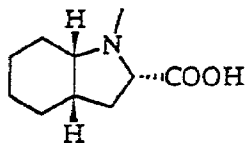
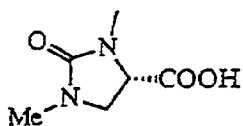
Der Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung der Formel I



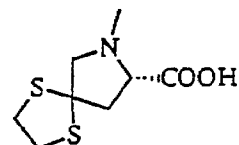
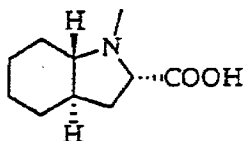
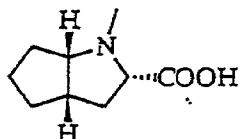
und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, worin Z einen Alkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Rest darstellt, vorzugsweise Phenyl, und R<sub>1</sub> folgende Bedeutungen hat:



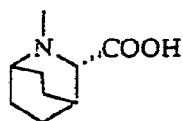
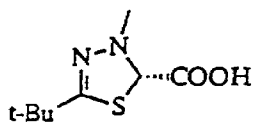
5



10



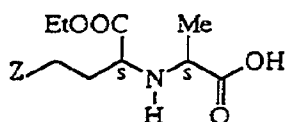
15



25

30

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II

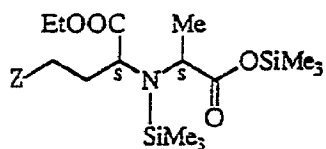


II

35

40

worin Z die obige Bedeutung hat, mit einem Silylierungsmittel, das eine Trimethylsilylschutzgruppe einführt, in einem organischen wasserfreien Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, silyliert wird, wobei eine Verbindung der Formel III

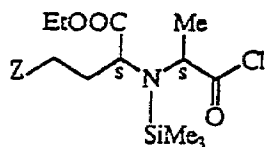


III

45

50

erhalten wird, die mit Mitteln zur Herstellung von Säurechloriden bei einer Temperatur zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $-50^{\circ}\text{C}$  zu einer Verbindung der Formel IV aktiviert wird



IV

55

60

und dann die Verbindung IV mit Aminoderivaten der Formel

$\text{R}_1\text{H}$

65

worin  $\text{R}_1$  die obige Bedeutung hat und die Carboxylgruppe in  $\text{R}_1$  gegebenenfalls geschützt wird, umgesetzt wird, die Trimethylsilylgruppe und gegebenenfalls die restlichen anwesenden Schutzgruppen beseitigt werden und die erhaltenen Verbindungen der Formel 1 auf eine übliche Weise zu deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen

überführt werden.

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze sind z. B. Maleat, Sulfat, Phosphat.

Das vorzugsweise organische Lösungsmittel ist Dichlormethan.

Das vorzugsweise Silylierungsreagens ist Trimethylchlorsilan, es kommen jedoch auch Trimethylsilazan  
 5  $(\text{CH}_3)_3\text{SiNHSi}(\text{CH}_3)_3$ , Dimethyldichlorsilan  $\text{Cl}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$  oder Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester  
 $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  in Frage.

Als Base kann Triethylamin verwendet werden.

Als das Mittel zur Herstellung von Säurechloriden wird vorzugsweise Thionylchlorid verwendet.

Die Carboxylgruppe in  $\text{R}_1$  kann geschützt werden, und zwar mit bekannten Schutzgruppen.

10 Vorzugsweise wird bei einer Temperatur von  $-20^\circ$  bis  $-25^\circ\text{C}$  gearbeitet.

Wegen der Verwendung eines Silylierungsmittels, das einen Trimethylsilylschutz einführt, sind die Reaktions-  
 ausbeuten sehr hoch und es werden auch keine verharzten Produkte erhalten; dieses Mittel ist darüberhinaus  
 recycelbar.

Die Reaktion ist selektiv. Die Amino- und Carboxygruppe werden gleichzeitig geschützt. Bei der Verwendung  
 15 von Trimethylchlorsilan als Silylierungsmittel und Thionylchlorid als Aktivierungsmittel wird bei der Aktivie-  
 rung zur Verbindung IV als Nebenprodukt Trimethylchlorsilan erhalten, das in weiterer Reaktion mit Aminode-  
 rivaten diese schützt, was ein weiterer Vorteil des Verfahrens ist.

Die Erfindung wird näher anhand folgender Beispiele, die keineswegs eine Einschränkung der Erfindung  
 darstellen erläutert.

20

#### Beispiel 1

##### Synthese von (S)-1-[N-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-L-prolin-Maleat

25 Eine Lösung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanin (1,4 g) in Dichlormethan (25 ml) wird  
 bei  $-10$  bis  $-15^\circ\text{C}$  mit Trimethylchlorsilan (1,27 ml) und Triethylamin (1,38 ml) versetzt und 15 Minuten  
 gerührt. Das Gemisch wird mit  $\text{SOCl}_2$  (0,36 ml) in Dichlormethan (4 ml) versetzt und weitere 20 Minuten gerührt,  
 dann mit L-Prolin (0,58 g) und Triethylamin (0,7 ml) versetzt. Das Gemisch wird bei  $-20$  to  $-25^\circ\text{C}$  67 Stunden  
 gerührt. Flüchtige Komponenten werden bei vermindertem Druck abdestilliert. Auf den Rückstand werden eine  
 30 Lösung von NaCl (4,5 g) in  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) und Ethylacetat (5 ml) gegossen. Der pH-Wert wird mit 33%igem NaOH  
 auf 4,24 eingestellt und es wird extrahiert. Nach der Abtrennung wird die organische Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
 getrocknet, filtriert und mit Maleinsäure (0,7 g) in Ethylacetat (4 ml) versetzt. Die entstandene Suspension wird  
 bei Zimmertemperatur 20 Minuten gerührt. Nach Filtration wird das Produkt (2,1 g) mit Smp.  $142-144^\circ\text{C}$   
 erhalten.

35

#### Beispiel 2

##### Synthese von

##### (3aS,7aS)-1-[N-[1-(S)-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-S-alanyl]-octahydroindol-2-(S)-carbonsäure-Sulfat

40

(2S,3aS,7aS)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure (0,9 g) in Dichlormethan (25 ml) wird mit Triethylamin  
 (0,74 ml) und Trimethylchlorsilan (0,66 ml) versetzt und bei Zimmertemperatur 1,5 bis 2 Stunden gerührt. Inzwi-  
 schen wird eine Lösung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)alanin (1,4 g) in Dichlormethan (25 ml)  
 hergestellt, auf  $-10$  bis  $-15^\circ\text{C}$  gekühlt und mit Trimethylchlorsilan (1,27 ml) und Triethylamin (1,38 ml) versetzt.  
 45 Nach 15 Minuten wird  $\text{SOCl}_2$  (0,36 ml) in Dichlormethan (4 ml) zugesetzt und noch 90 Minuten gerührt und dann  
 wird das früher hergestellte (2S,3aS,7aS)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäuresilylester zugesetzt. Das Gemisch  
 wird 22 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. NaCl (3 g) in Wasser (10 ml) wird zugesetzt und der pH-Wert  
 wird mit 33%igem NaOH auf 0,88 eingestellt. Die organische Phase wird erneut mit NaCl (3g) in Wasser (10 ml)  
 versetzt und der pH-Wert wird mit 33%igem NaOH auf 4,22 eingestellt. Die organische Phase wird bei  
 50 vermindertem Druck abdestilliert und auf den Rückstand werden Wasser (30 ml) und Methyl-t-butylether  
 (15 ml) gegossen. Die organische Phase wird mit Silikagel (13 g) und Aktivkohle (1,5 g) versetzt und 90 Minuten  
 gerührt. Es wird über Celite® filtriert, das Filtrat auf wird  $-10^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit 96%igem  $\text{H}_2\text{SO}_4$   
 (0,14 ml) in Methyl-t-butylether (3,5 ml) versetzt. Es wird noch 3 Stunden gerührt und das Produkt (2,04 g) mit  
 Smp.  $102-106^\circ\text{C}$  und  $m/z = 430 (\text{M}^+)$  wird abfiltriert.

55

#### Beispiel 3

##### Synthese von

##### [2S-[1(R\*(R\*)) $_{2\alpha,3\alpha,7a\beta}$ ]-1-{2-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino}-1-oxopropyl]octahydro-1H-indol- 2-carbonsäure

60

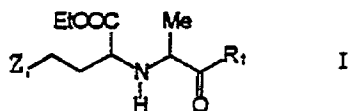
Eine Lösung von (S,S)-N-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)alanin (1,4 g) in Dichlormethan (25 ml) wird auf  
 $-10$  bis  $-15^\circ\text{C}$  gekühlt und mit Trimethylchlorsilan (1,27 ml) und Triethylamin (1,38 ml) versetzt. Es wird  
 15 Minuten gerührt, mit  $\text{SOCl}_2$  (0,36 ml) in Dichlormethan (4 ml) versetzt und weitere 20 Minuten gerührt, dann  
 65 mit (2S,3aS,7aR)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure (0,85 g) und Triethylamin (0,7 ml) versetzt. Bei  $-20$  bis  
 $-25^\circ\text{C}$  wird 20 Stunden und dann bei Zimmertemperatur noch 22 Stunden gerührt. Nach dem Zusetzen von  
 NaCl (3 g) in Wasser (10 ml) wird der pH-Wert mit 33%igem NaOH auf 8,5 bis 9 eingestellt, die Phasen werden  
 abgetrennt und die organische Phase wird mit einer Lösung von NaCl (4,5 g) in Wasser (15 ml) gewaschen. Die

Phasen werden abgetrennt und der pH-Wert der vereinigten wäßrigen Phasen wird mit 35%igem HCl auf 4,30 eingestellt. Es wird mit Dichlormethan (2 x 25 ml) extrahiert, die Phasen werden abgetrennt, die organische Phase wird bei vermindertem Druck abdestilliert, auf den Rückstand wird Methyl-t-butylether gegossen und das Produkt (1,98 g) wird abfiltriert. Das rohe Produkt wird mittels Umfällung aus heißem Ethanol und Wasser gereinigt. Nach der Abkühlung der Suspension wird das Produkt mit Smp. 122—124°C und  $m/z = 431 (M^+ + 1)$  abfiltriert. 5

# Patentansprüche

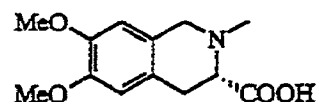
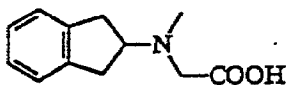
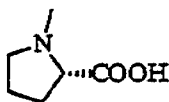
## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit ACE-Hemmwirkung der Formel I

10

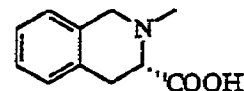
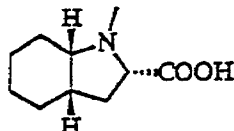
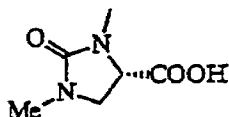


15

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen,  
worin Z einen Alkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Rest darstellt, vorzugsweise Phenyl, und R<sub>1</sub> folgende  
Bedeutungen hat: 20

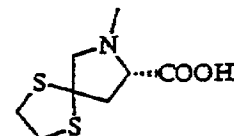
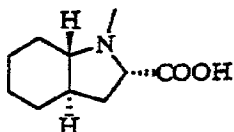
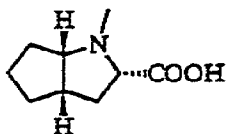


25



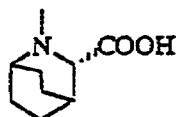
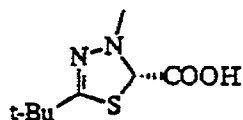
30

35



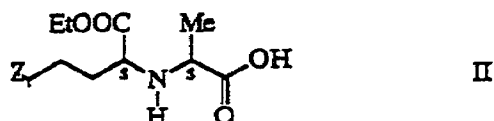
40

45



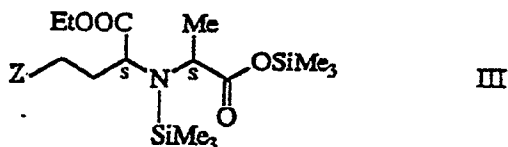
50

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II 55

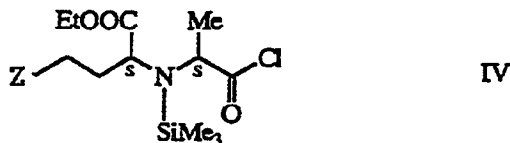


60

worin Z die obige Bedeutung hat,  
mit einem Silylierungsmittel, das eine Trimethylsilylschutzgruppe einführt, in einem organischen wasserfreien  
Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, silyliert wird, wobei eine Verbindung der  
Formel III 65



erhalten wird, die mit Mitteln zur Herstellung von Säurechloriden bei einer Temperatur zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $-50^{\circ}\text{C}$  zu einer Verbindung der Formel IV aktiviert wird



und dann die Verbindung IV mit Aminoderivaten der Formel

20  $\text{R}_1\text{H}$

worin  $\text{R}_1$  die obige Bedeutung hat und die Carboxylgruppe in  $\text{R}_1$  gegebenenfalls geschützt wird, umgesetzt wird, die Trimethylsilylgruppe und gegebenenfalls die restlichen anwesenden Schutzgruppen beseitigt werden und die erhaltenen Verbindungen der Formel I auf eine übliche Weise zu deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen überführt werden.

25 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Dichlormethan als dem organischen Lösungsmittel ausgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das als Silylierungsreagens Trimethylchlorsilan, Trimethylsilazan  $(\text{CH}_3)_3\text{SiNHSi}(\text{CH}_3)_3$ , Dimethyldichlorsilan  $\text{Cl}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$  oder Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester  $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ , vorzugsweise Trimethylchlorsilan verwendet wird.

30 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $-25^{\circ}\text{C}$  ausgeführt wird.

35

40

45

50

55

60

65